Veronal und Proponal.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

HORST STRASSNER

Arzt aus **Magdeburg.**

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1907.

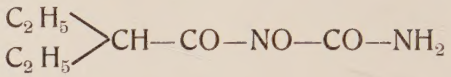
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Martius.

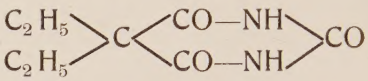
Im Jahre 1903 stellten Fischer und von Mering, auf Grund der Beobachtung, daß von der Anzahl der Äthylgruppen die schlafmachende Wirkung der Alkohole und Disulfone abhängig ist, eine größere Reihe von Versuchen mit solchen Körpern an, welche ein mit mehreren Äthylgruppen beladenes tertiär oder quaternär gebundenes Kohlenstoffatom enthalten. Bei diesen Untersuchungen fanden sie, daß die Verbindungen mit Säuren, wie Diäthylessigsäure, Diäthylmalonsäure, Diäthyloxalsäure und Dimethyläthylessigsäure keine schlafmachende Wirkung bei Hunden hatten; ebenso verhielten sich auch Amidoverbindungen, wie Diäthylacetamid, Diäthylmalonamid und Trimethylacetamid, die ebenfalls beim Hunde keinen Schlaf erzeugten.

Bedeutend bessere Erfolge erzielten sie jedoch mit Derivaten des Harnstoffs. Es ergab sich, daß die Harnstoffgruppe allein zur Schlaferzeugung nicht genügt, sondern daß nur solche Harnstoffverbindungen sich als wirksam erweisen, die mit einem Reste kombiniert sind, der mehrere kohlenstoffreiche Alkyle enthält. Von diesen Verbindungen zeichneten sich besonders drei Präparate durch die Promptheit und Dauer ihrer Wirkung aus; es waren dies:

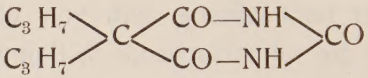
der Diäthylacetylharnstoff



der Diäthylmalonylharnstoff



und der Dipropylmalonylharnstoff



Von diesen Körpern erwies sich schon bei den ersten Versuchen der Diäthylmalonylharnstoff im Tierexperiment bei guter hypnogener Wirksamkeit als frei von schädlichen Nebenwirkungen. Die klinischen Beobachtungen von Merings bestätigten dies Ergebnis auch für den Menschen, und so fand dieses Präparat unter dem Namen „Veronal“ bald überall eine gute Aufnahme, wie die zahlreichen Publikationen erweisen, welche über dasselbe vorliegen.

Den weiteren Bemühungen Fischers und von Merings gelang es, auch die Dipropylverbindung, den die stärkste hypnogene Kraft in dieser Gruppe besitzenden Körper, chemisch absolut rein darzustellen und ihm damit die bis dahin beobachteten schädlichen Nebenwirkungen zu nehmen. Die von von Mering am Krankenbett gemachten Beobachtungen lehrten, daß dieses Präparat, trotz seiner Schwerlöslichkeit in Wasser, schneller seine Wirkung entfaltete als das Veronal und schon in halber Dosis ebenso stark wirkte wie jenes. Das Mittel wurde unter dem Namen „Proponal“ eingeführt.

Während meiner Tätigkeit an der Medizinischen Universitätsklinik zu Halle bot sich mir Gelegenheit, die Wirksamkeit dieses neuen Präparates zu beobachten und mir ein Urteil über die Brauchbarkeit der beiden Mittel, Proponal und Veronal, als Schlafmittel zu bilden.

Die Beurteilung eines neuen Mittels ist im allgemeinen schwer, da gewöhnlich in der Kritik beim Fehlen eines direkten objektiven Maßstabes für therapeutische Wirkungen der subjektiven Schätzung ein großer Spielraum bleibt. Ich war jedoch bei meinen Untersuchungen in einer günstigeren Lage: Es lag ja nahe, bei den Beobachtungen über Proponal als Vergleichsobjekt das ihm nahestehende, bereits allgemein anerkannte Veronal heranzuziehen. Ich gab bei ein und demselben Patienten bald das eine, bald das andere der beiden Mittel in den verschiedensten Dosen. Um eventuelle Täuschungen durch Nachwirkung zu vermeiden, wurden dieselben nie an zwei direkt aufeinander folgenden Tagen verabreicht, sondern unter Einschaltung von Zeiten, in denen gar keine oder indifferente Mittel zur Kontrolle gegeben wurden.

Um jede suggestive Wirkung auszuschalten, die vielleicht durch die Größe des Pulvers oder durch andere Äußerlichkeiten bedingt sein konnte, wurden die Pulver bei demselben Patienten stets in derselben Weise verabreicht, entweder in Oblaten oder Tee, Schleimsuppen etc., auch schon aus dem Grunde, um durch die schnellere Resorption bei der einen oder anderen Form der Darreichung nicht Fehlerquellen aufkommen zu lassen.

Die Pulver wurden stets zu derselben Zeit gegeben, 8 Uhr abends. Die Patienten lagen in vollkommen ruhigem Raume; die Zeit bis zum Einschlafen wurde genau beobachtet, und weiterhin notiert, wie oft und wie lange die Patienten wach waren. Wir waren so nicht nur auf die Angaben der Patienten angewiesen, die sich ja, besonders wenn es sich um ältere Leute handelt, oft darüber täuschen, wie lange sie wohl geschlafen haben. Ich habe daneben aber natürlich nicht verabsäumt, mich am Morgen nach dem Befinden des Patienten zu erkundigen und mich über alle Einzelheiten vor, während und nach dem Schlafe zu informieren.

Ein noch sichereres Urteil erhielt ich über die schlaferzeugende Wirkung des Mittels durch folgende Versuche. Es wurde jungen Leuten, die sich tagsüber außerhalb des Bettes aufhielten und täglich zu bestimmter Zeit im Laufe des vormittags ein Pulver erhielten, statt dieses ein solches von Veronal oder Proponal verabreicht und dann die schlafmachende Wirkung beobachtet.

Weiter stehen mir noch die seit der Entdeckung beider Hypnotika an der Hallenser Klinik gemachten Beobachtungen zur Verfügung, sodaß mir für meine Schlußfolgerungen als Unterlage ein so umfangreiches Material zu Gebote steht, daß es mir unmöglich ist, einzelne Fälle mitzuteilen. Ich kann umsomehr darauf verzichten, als auch über das Proponal inzwischen schon mehrere Arbeiten mit kasuistischen Mitteilungen erschienen sind.

Bei meinen Untersuchungen über Proponal zog ich, wie schon erwähnt, das Veronal zum Vergleich heran und versuchte, mich mit der Literatur über dasselbe vertraut zu machen. Hierbei kam ich zu der Überzeugung, daß trotz der Menge der über Veronal erschienenen Arbeiten, weitere Mitteilungen über dieses Mittel nicht zwecklos sind; ich will daher meinen Untersuchungen über Proponal einen Vergleich meiner Erfahrungen mit den bisher über Veronal erschienenen Arbeiten vorausschicken.

Das Veronal bewirkt nach den übereinstimmenden Angaben aller Autoren in Dosen von 0,5 g bei gewöhnlicher Schlaflosigkeit nach $^1/_2$—1 Stunde einen regelrechten Schlaf. Bei leichter Schlaflosigkeit genügen bereits Gaben von 0,3 g um einen ruhigen Schlaf herbeizuführen, während geringere Dosen, wie 0,2—0,25 g nur noch bei Frauen und schwächlichen Personen zuverlässig erscheinen.

Es ist selbstverständlich, daß bei schwerer Schlaflosigkeit entsprechend höhere Dosen zur Anwendung kommen müssen, vor allem bei Erregungszuständen, wie diese hauptsächlich bei Paralytikern, schwerer Hysterie und schweren Psychosen beobachtet werden. Selbst Fälle, die sonst jeder Therapie trotzten, konnten durch Veronaldosen von 0,75—1,0—1,5—2,0 g günstig beeinflußt werden. Auch bei Kranken, bei denen andere Schlafmittel nur geringen oder gar keinen Erfolg zeitigten, wurde wenigstens für einige Stunden Schlaf ohne schädliche Nebenwirkungen erzielt. Eine sehr günstige Wirkung wird dem Veronal auch noch nach-

gerühmt bei Alkoholismus, Delirium tremens (Berent) und auch auf die Krampfanfälle Hysterischer und Epileptischer (Weber) soll es günstig einwirken, ohne daß es jedoch das Auftreten der Anfälle selbst zu verhindern vermag, während es sogar gelang, Anfälle von Delirium tremens direkt zu kupieren, wie von Berent und in unserer Klinik beobachtet wurde.

Es beschreiben Mendel und Kron, Matthey, Raschkow, Rosenfeld zwar Fälle, in denen das Mittel versagte, jedoch handelt es sich hier um die schwersten Psychosen, Alkoholiker, Paralytiker in den vorgeschrittensten Stadien. Immer jedoch wird auch in diesen Fällen dem Veronal der Vorzug eingeräumt, daß es selbst diese therapeutisch sonst nicht beeinflußbaren Patienten zugänglicher uud ruhiger macht, selbst noch am ganzen nächsten Tage (Mendel und Kron).

Eine weitere Kategorie der schlaflosen Kranken bilden noch diejenigen, deren Nachtruhe bei sonst vorhandenem Schlafbedürfnis durch große Schmerzen behindert wird. Zwar beobachtete Weber eine schmerzstillende Wirkung bei Tabeskrisen, und auch Lotsch spricht von einer Fähigkeit Schmerzen zu lindern, jedoch konnte das Veronal bei heftigeren Schmerzen in keiner Weise die beruhigende Wirkung des Morphiums ersetzen.

Der Schlaf nach Veronal ist nach allen Autoren ein tiefer, erquickender, dem physiologischen vollkommen ähnlicher; Puls, Atmung und Temperatur waren unbeeinflußt; Matthey beobachtete nach einer Tagesgabe von 4,0 g eine Pulsverlangsamung auf 42 Schläge, die jedoch trotz weiterer Gaben von Veronal nicht wieder

eintrat, und Senator teilt einen Fall von Herzbeschwerden und Pulsbeschleunigung nach 2,0 g mit, jedoch zeigten sich auch hier keine weiteren üblen Folgen.

Die Patienten fühlen sich nach dem Schlaf frisch und erquickt. Bei höheren Dosen, 2—3 g, wirkten bei manchen Kranken erhebliche Benommenheit und schlafsüchtiger, manchmal rauschähnlicher Zustand störend (Berent, Mendel und Kron, Lilienfeld, Verhooge n), auch Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen soll nach Rosenfeld und Fischer in sehr wenigen Fällen aufgetreten sein, in seltenen Fällen auch bei kleineren Dosen; oft handelt es sich in diesen Fällen jedoch um Hysterische (Fischer, Berent) die, wie Berent erprobte, sogar nach Amylum dieselben Klagen über Erbrechen etc. angaben. Bei einzelnen Individuen mag auch eine gewisse Indiosyncrasie gegen Veronal eine Rolle spielen, wie aus den Angaben von Spielmeyer, Jolly, Oppenheimer hervorgeht.

Mörchen rät von einer längeren Darreichung des Veronals ab bei Patienten mit an sich schon invalidem Gehirn, da bei denselben Sprachstörungen und geistiger Kollaps wahrgenommen wurden.

Von an sich unschädlichen Nebenwirkungen erwähnen das Auftreten eines Exanthems u. a. Davids, Lilienfeld, Würth. Dasselbe besteht in einer masernähnlichen juckenden Rötung, welche auf der Streckseite, der Extremitäten, namentlich der Knie- und Ellbogengegend, und den Nates lokalisiert ist und nur kurze Zeit anhält.

Rosenthal will nach Eingeben von Veronal Dunkelfärbung des Urins beobachtet haben, jedoch wird dieses von Berent nnd Raschkow bestritten. Auch eine gesteigerte Diurese, welche vermutet wurde, da Veronal ein Derivat des Harnstoffs ist, wurde, wie z. B. Berent und Raschkow ausdrücklich hervorheben, nicht beobachtet.

Eine Einwirkung des Veronals auf den Stoffwechsel und zwar auf die Stickstoffausscheidung, hat Trautmann zum Gegenstand seiner Untersuchungen gemacht und kam hierbei zu dem interessanten Resultat, daß bei Veronalgaben, im Gegensatz zu Chloralhydrat, eine nicht geringe Eiweißersparnis eintritt.

Eine kumulierende Wirkung nach 4 tägigem Gebrauch erwähnt Fischer; da jedoch das Veronal 6 Wochen hindurch, abwechselnd 3 Tage lang 0,5 g und 4 Tage lang 1,0 g, ohne schädliche Wirkung weitergegeben werden konnte, so kann wohl hier von einer kumulierenden Wirkung keine Rede sein. Nach anderen Autoren, z. B. Weber, konnte das Mittel lange Zeit ohne kumulierende Wirkung gegeben werden. Im Gegenteil beobachteten Matthey und Spielmeyer eine Erschöpfung der hypnogenen Kraft nach längerem dauernden Gebrauch. Es steht aber fest, daß das Mittel sofort wieder seine erwünschte Kraft entfaltet, wenn man es für einige Tage aussetzt, oder während dieser Zeit ein anderes Hypnotikum reicht.

Soweit ich also die Literatur übersehe, wird bei den anzuwendenden therapeutischen Dosen von keinen den Gesundheitszustand irgendwie in bemerkenswertem

Grade gefährdenden Nebenwirkungen des Veronals berichtet. Noch besser erhellt die relative Gefahrlosigkeit aus der Betrachtung der Fälle, in welchen bedeutend größere Dosen aus Versehen oder zum Zwecke des Suizids genommen wurden und sich als unschädlich erwiesen. Eine Zusammenstellung dieser Fälle hat uns vor kurzem Mörchen gegeben, auf dessen Aufsatz hier verwiesen sei. Ebenso spricht Harnack in dem Holzmindener Fall dem Veronal die tötliche Wirkung ab. Der einzige Fall, in welchem dem Veronal eine Schuld an dem Tode zugemessen wird, ist der von Hampke beschriebene, jedoch möchte ich in diesem Falle eine Todesursache in der zu großen Veronaldosis nicht suchen.

In meinen Versuchen habe ich die über das Veronal bisher referierten Erfahrungen im Großen und Ganzen bestätigt gefunden. Auch ich halte dasselbe in Dosen von 0,3 g bei leichteren Fällen von Schlaflosigkeit, in Dosen von 0,5 g bei schwerer Agrypnie ohne Schmerzen für ein nicht versagendes Mittel. Da wir keine schweren Psychosen in Behandlung hatten, so sahen wir das Veronal nie versagen, wenn es sich auch manchmal benötigte, bis zu Dosen von 1,0 g heraufzugehen.

Wenig wirksam erwies es sich nur bei Schlaflosigkeit, welche durch heftigere Schmerzen hervorgerufen wurde. Leichtere Schmerzen, z. B. bei Phthise, leichten anginösen und rheumatischen Beschwerden etc. vermochte das Veronal in Dosen von 0,5—1,0 g fast

regelmäßig zu überwinden. Oft leistete hier, besonders bei Phthisikern mit quälenden Hustenreiz, eine Vereinigung von Veronal und Dionin gute Dienste.

Der Schlaf nach Veronal ist ruhig, dem physiologischen ähnlich, von 6—9 Stunden Dauer. Vor allen Dingen fiel mir auf, daß Patienten, die zwar einen Schlaf von normaler Dauer hatten, der aber infolge unruhiger Träume und beängstigender am Morgen nicht das erquickende Gefühl einer guten Nachtruhe brachte, nach hin und wieder verabreichten Veronaldosen lange Zeit hindurch ruhig und traumlos schliefen. Durch diese sedative Wirkung des Veronals vermochten wir auch bei Neurasthenikern gute, die Heilung derselben bedeutend beschleunigende Erfolge zu erzielen.

Unangenehme Nebenwirkungen hatte ich nicht Gelegenheit zu beobachten, wobei ich allerdings nicht außer Betracht lassen darf, daß bei unseren Kranken nie sehr hohe Dosen anzuwenden indiziert war. Nur in seltenen Fällen klagten die Patienten morgens noch über ein gewisses Ermüdungsgefühl, jedoch verlor sich dasselbe stets, wenn dieselben noch 1—2 Stunden schliefen oder selbst ohne weiteren Schlaf. Es trat völlige Frische ein, die Patienten waren wieder rege und munter. Ich hatte bei meiner Beobachtung außerdem den Eindruck, als wenn dieses nachhaltende Ermüdungsgefühl nur bei solchen Kranken eintritt, denen man von vornherein sogleich eine relativ große Dose verabreicht, da die weitere Beobachtung meist zeigte, daß bei diesen in Frage stehenden Patienten auch schon geringere Dosen eine prompte Schlafwirkung

erzielten, ohne daß sich später am anderen Morgen diese Nachwirkungen zeigten.

Während der mehrjährigen Beobachtung der Veronalwirkung trat ferner in der hiesigen Klinik nur einigemale Erbrechen ein, merkwürdigerweise bei ganz geringen Dosen. Da es sich jedoch um Hysterische und Nervöse handelte, kann man wohl mit Recht annehmen, daß das Veronal diese Beschwerden nicht verursacht hat, da dasselbe von diesen Patienten an den nächsten Tagen in denselben und sogar höheren Dosen gut vertragen wurde.

Während eine kumulierende Wirkung selbst in Fällen, wo das Veronal monatelang gegeben wurde, nicht beobachtet werden konnte, war in manchen Fällen bei fortgesetztem Gebrauch eine Herabsetzung der hypnogenen Kraft nicht zu verkennen. Setzte ich das Mittel jedoch ein oder mehrere Tage aus, so war die Wirkung wieder dieselbe wie früher, wie dies auch unter anderen durch Berent bestätigt wird.

In Anbetracht dessen, daß die in seltenen Fällen beobachteten Erytheme als leicht juckend geschildert werden, verdient eine hier gemachte Beobachtung betreffs der Einwirkung des Veronals auf Hautjucken einige Beachtung. Ich konnte mit Veronal bei Ikterus und bei manchen Hautkrankheiten den bestehenden Juckreiz mit kleinen Dosen mildern und auch ganz unterdrücken.

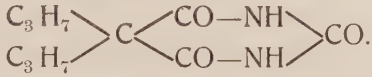
Einen weiteren günstigen Einfluß des Veronals beobachtete ich ferner bei einigen Nephritikern, bei denen sich unter Veronalgaben die darniederliegende

Urinsekretion bis zur Norm hob. Diese günstige Wirkung zeigt sich aber leider nicht bei allen Nephritiden. Eine pathologische Steigerung der Harnausscheidung bei gesunden Personen konnte ich nie feststellen, obwohl ich ausdrücklich darauf mein Augenmerk richtete.

Noch eine anderweitige Einwirkung des Veronals auf Sekretionsorgane beobachtete ich. Es war dies die günstige Einwirkung auf die Nachtschweiße der Phthisiker. Ich sah bei mittelschweren und sogar fortgeschrittenen Fällen, bei letzteren allerdings nicht immer, eine deutliche Einschränkung der lästigen Nachtschweiße bei Dosen von 0,2—0,5 g. Die einmalige Dosis kupierte oder linderte meist nur für eine Nacht. Mehrere Tage lang fortgesetzte Darreichung kleiner Dosen ließ dann oft die Nachtschweiße auf längere Zeit verschwinden. Diese Beobachtung hat auch Ulrici an den meist leichten Kranken der Heilstätte Reiboldsgrün gemacht. Wie diese Einwirkung auf den Schweiß zustande kommt, bin ich nicht in der Lage zu erklären; eine spezifische Wirkung gegen den Nachtschweiß der Phthisiker allein ist es nicht, denn auch den durch größere Salicylgaben verursachten Schweiß vermochte ich durch Veronalgaben zu beeinflussen.

Nach Fischer und von Mering sollen die günstigen hypnogenen Eigenschaften des Veronals auch dem Proponal eigen sein, und zwar soll letzteres schon in weit geringeren Dosen eine gute schlafmachende Wirkung besitzen und noch weiterhin gegen die mit

mäßigen Schmerzen kombinierte oder dadurch bedingte Schlaflosigkeit wirksam sein. Über das Proponal sind bisher einige Arbeiten erschienen, aus denen man schon ersehen kann, daß dasselbe bereits, wie das Veronal, eine verbreitete Anwendung gefunden hat. Wie oben erwähnt, ist Proponal Dipropylbarbitursäure mit der Strukturformel:



Es ist, wie Veronal, ein schwach bitteres Pulver ohne unangenehmen Beigeschmack. Man gibt es in Tabletten, Pulverform, und zwar in Flüssigkeiten, am besten in warmem Tee. Hoppe und Edhem gaben dasselbe rektal in Fällen, bei denen die Darreichung per os erschwert oder unmöglich war. Letzterer erzielte mit 200 bis 300 ccm einer leicht alkalischen Proponal-Lösung, die eine Menge von ca. 0,3—0,4 g Proponal enthielt, recht gute Resultate, namentlich bei Epileptikern. Besonders wird von ihm auch noch das schnellere Eintreten der Wirkung bei Einführung per rectum hervorgehoben.

Angewandt wurde das Mittel bei den einzelnen Autoren in Dosen von 0,1—0,75 g. Die Angaben über die niedrigsten wirksamen Dosen variieren je nach den verschiedenen Bedingungen, unter denen das Proponal angewandt wurde. Ich gab es bei den verschiedensten Krankheiten in Dosen von 0,1—1,0 g und konnte mir so mein eigenes Urteil über die Wirksamkeit desselben bilden.

Die von Fischer und von Mering angegebenen niedrigsten Dosen von 0,15 sind nur in den Fällen

wirksam, bei denen es sich bei vorhandenem Müdigkeitsgefühl um erschwertes Einschlafen handelt. Diese und etwas höhere Dosen erschienen mir auch nützlich bei Neurasthenikern und leicht nervös veranlagten Personen, die nachts wohl dauernd schlafen, deren Schlaf jedoch morgens nicht zur gewohnten Frische geführt hat. Auch Dosen von 0,2 g ließen bisweilen noch im Stich, und erst sicher schlafmachend wirkten Gaben von 0,25 g. Es stimmt dies überein mit den Angaben Kalischers, Mörchens, Bumkes u. A., die bei Dosen von 0,3 ebenfalls stets eine sichere Wirkung gegen nicht allzuschwere Agrypnie konstatierten. Bei schweren Erregungszuständen konnte ich die Wirkung des Proponals in höheren Dosen nur in wenigen Fällen prüfen; diese bestätigen aber die Angaben Ehrckes und Breslers, daß Dosen von 0,5 und darüber nicht versagen und nur bei den hochgradigsten psychischen Erregungszuständen nicht genügen, bei denen auch hohe Gaben von Hyoscin und Morphium keinerlei Wirkung hatten.

Vielleicht wäre es nicht uninteressant, der Beobachtung Roemhelds näher zu treten. Dieser sah eine besonders gute Wirkung auf Kranke mit stärkerer psychischer Unruhe, bei denen sämtliche Schlafmittel versagten, durch Gaben von Codeïn neben Proponal. Ähnliche Erfahrungen über die besonders günstige Wirkung des Proponals im Verein mit Narcoticis machte auch ich zu gleicher Zeit bei Phthisikern, deren quälender und störender Husten kaum durch Morphium zu lindern war. Bei diesen wurde — wie schon beim Veronal —

Proponal mit Dionin zusammen mit dem besten Erfolge gegeben.

Der Schlaf selbst ist nach Proponal ähnlich dem nach Veronal, er wurde sogar von vielen Patienten, die auch Veronalgaben erhalten hatten, als tiefer und traumloser bezeichnet, wie der nach Veronalgaben (Lilienfeld). Die von mir beobachteten Patienten empfanden die Wirkung beider Schlafmittel als eine angenehme, wobei gelegentlich ein Kranker diesem, ein anderer jenem Mittel glaubte den Vorzug geben zu sollen.

Nebenwirkungen habe ich in keinem Falle beobachtet; auch Bresler sah, selbst bei hohen Dosen (bis 0,75) keine unangenehmen Nebenerscheinungen, außer einmaligem Erbrechen nach 0,3 g bei einer Idiosyncrasie gegen dieses Mittel. Bumke beobachtete bei längerer Anwendung von Proponal nur ganz ausnahmsweise Übelbefinden und Benommenheit, diese schwanden aber stets, wenn er bei demselben Kranken Proponal und Veronal abwechselnd gab. Auch Schirbachs Fall von einmaligem Erbrechen nach 0,3 g kann, wie er selbst auch glaubt, nicht auf Rechnung des Proponals gesetzt werden, da dieselbe Dosis 10 Tage lang vorher und 5 Tage lang nachher gut vertragen wurde.

Im Gegensatz zu Mörchen, dem in 2 Fällen nach Proponal „die Herztätigkeit beschleunigt und der Blutdruck erhöht schien", fiel mir gerade bei Herzfehlern, selbst bei Myodegeneratio cordis, besonders auf, daß dasselbe überraschend gut und ohne jegliche Beschwerden vertragen wurde. Auch Kalischer hebt besonders

hervor, daß selbst Dosen bis 0,5 g bei Arteriosklerose und Herzfehlern sogar noch besser vertragen wurden wie Veronal.

Erytheme, welche Ehrcke in 2 Fällen sah, hatte ich nicht Gelegenheit zu beobachten. Schwindel und Angstgefühl konnte ich selbst bei größeren Dosen nicht konstatieren; nicht unerwähnt aber mögen 2 Beobachtungen von Ehrcke bleiben, der bei geringen Dosen Schwindel und Angstgefühl beobachtete, und zwar bei einer Dame nach 0,25 g so heftig, daß dieselbe zu Boden fiel und sich eine Kopfverletzung zuzog; ferner bei einem kräftigen, sonst gesunden Herrn nach 0,15 g. Die angeführten Dosen sind so niedrig, daß man hier wohl eine andere Ursache oder eine individuelle Empfindlichkeit gegen das Mittel annehmen darf. Nach meinen Beobachtungen halte ich das Proponal bis zu Dosen von 0,75 g für ein gefahrloses Schlafmittel, Bresler hält es sogar „für nicht ausgeschlossen, daß 0,8 g und mehr mit Erfolg und ohne Schaden gegeben werden können". Jedoch bedarf diese Annahme einer gewissen Einschränkung. Denn auch bei Proponal fand Mörchen, wie schon beim Veronal, daß dasselbe bei invaliden Gehirnen, bei Paralytikern, Senilen etc. Aufregungszustände hervorrufen kann, die bei dieser Klasse von Kranken bei höheren Dosen eine gewisse Vorsicht empfehlenswert erscheinen lassen.

Da bei dem Veronal vielfach eine sedative Wirkung zu sehen war, lag es nahe, auch bei dem Proponal eine solche zu vermuten. Ich sah zwar in Fällen von

Neurasthenie eine stärkere sedative Wirkung bei 0,2 g Proponal eintreten, jedoch möchte ich mich nach meinen übrigen Erfahrungen Roemheld und Kalischer anschließen, welche dem Proponal im allgemeinen eine nicht so hohe sedative Wirkung zuschreiben als dem Veronal.

Dagegen hat jedoch das Proponal einen Vorzug gegenüber seinem Homologon, nämlich seine unverkennbar schmerzlindernde Wirkung. Ich hatte Gelegenheit, dieselbe in zahlreichen Fällen von anginösen, rheumatischen, arthritischen Schmerzen, Beschwerden bei malignen Tumoren, adhärenten Pleuritiden, Eiterungen etc. zu erproben. Hier zeigte das Proponal eine gute Wirkung, während Veronal in doppelter Dose und andere Schlafmittel in großen Gaben versagten. Mehrfach beobachtete ich Fälle, bei denen wegen intensiver körperlicher Schmerzen große Dosen Morphium nötig waren, um den Patienten eine verhältnismäßig ruhige Nacht zu verschaffen. Hier wurden schon durch geringere Dosen Morphium 0,005—0,01 g + 0,3—0,4 g Proponal eine ruhige Nacht und guter Schlaf erzielt. Hier linderte die kombinierte Wirkung von Morphium und Proponal die Schmerzen so, daß nun das Proponal seine schlafmachende Wirkung entfalten konnte. Auch Lilienfeld, Ebenrecht, Moos und Schinkel machten diese Beobachtung.

Bei Phthisikern zeigte das Proponal, ebenso wie das Veronal, in geringen Dosen schon eine gewisse, den Nachtschweiß herabsetzende Wirkung. Wurde es in entsprechenden Dosen gegeben, so wirkte

es auch hier schlafmachend, ohne die Expektoration zu unterdrücken. Die Patienten erwachten, um das Sputum zu entleeren und schliefen dann alsbald ruhig weiter. Dem Proponal und Veronal möchte ich darum bei der Anwendung von Schlafmitteln eine weitergehende Indikationsbreite gegenüber den früher bekannt gewordenen Schlafmitteln zuerkennen, eben wegen dieser ihrer Eigenschaft, die Expektoration trotz guter hypnogener Kraft nicht zu beinträchtigen.

Auch auf Hautjucken zeigte Proponal, wie wir es beim Veronal sahen, einen mildernden Einfluß.

Fischer und von Mering hatten die Wirkung des Proponals als doppelt so stark angegeben wie die des Veronals. In den dieser Veröffentlichung folgenden Nachprüfungen und Untersuchungen über das Proponal schlossen sich einige Autoren dieser Ansicht an, während andere das Verhältnis niedriger setzten (Stein, Schirbach, Kalischer) namentlich für kleinere Dosen. Bei Dosen über 0,5 soll jedoch wiederum das Proponal mehr als doppelt so stark wirken als die entsprechende Veronaldose (Kalischer).

Von meinen Beobachtungen dürften für die Beantwortung dieser Frage am überzeugendsten die Wachversuche sein, in denen in den Morgenstunden außerhalb des Bettes befindlichen Personen zu gleicher Zeit bald Veronal, bald Proponal gegeben wurde, ohne daß diese selbst davon orientiert waren, daß sie statt ihres gewohnten Pulvers eins dieser beiden erhielten. Als Beispiel sei folgende Reihe angeführt:

Drei gesunde Personen nahmen vormittags 10 Uhr je ein Pulver ein. Bei allen dreien blieb Veronal 0,2 ohne sichtlichen Einfluß. Bei der Gabe von 0,4 zeigte A. ein vorübergehendes Müdigkeitsgefühl, jedoch ohne Schlaf. Bei Gaben von 0,5 g Veronal fühlte er sich nach etwa 30 Minuten müde, nach weiteren 15 Minuten legte er sich zu Bett, um ca. 2 Stunden zu schlafen.

M. fühlte sich ebenfalls bei Gaben von 0,5 g nach ca. 40 Minuten matt und schlief auf einem Lehnstuhle sitzend ein, um aber bei leisestem Geräusch den Schlaf zu unterbrechen. Nach 3 Stunden war er völlig ausgeschlafen. Z. fühlte sich matt, schloß hin und wieder die Augen, ohne aber einzuschlafen.

Bei einer Gabe von 0,5 g Veronal legten sich A. und M. nach 30 resp. 40 Minuten zu Bett und schliefen 6 resp. $4^1/_2$ Stunden. Z. schlief auf dem Stuhle sitzend zweimal für kurze Zeit ein, um aber immer bald wieder zu erwachen.

Bei den Gaben von Proponal 0,2 zeigten A. und M. stärkeres Müdigkeitsgefühl als nach Veronal 0,4; beide schliefen nach 0,25 g nach 30 resp. 35 Minuten ein. Der Schlaf dauerte bei beiden über $2^1/_2$ Stunden. Nach 0,3 Proponal schlief A. 5 Stunden, B. ca. $3^1/_2$ Stunden.

Z. überwand 0,2 Proponal, nach 0,3 g schlief er nach 1 Stunde ein. Der Schlaf währte ca. $1^1/_2$ Stunden, nach 0,35 schlief er etwa ebenso lange, jedoch bereits nach $^3/_4$ Stunden; 0,4 erzeugte nach 30 Minuten einen 4stündigen Schlaf.

Auch an mir selbst und an 2 anderen Kollegen angestellte Versuche ergaben ein Verhältnis wie 1 : 2, ferner vergleichende Notizen, welche hierüber seit Ende 1904 in der hiesigen Klinik an zahlreichen Fällen gesammelt sind und meine eigenen Beobachtungen.

Übrigens geben dies ja eigentlich auch die meisten übrigen Autoren zu; denn ob ich das Verhältnis beider wie 3 : 5 oder wie 3 : 6 setze, ist doch praktisch ziemlich gleichgiltig, auch ist ein so feiner Unterschied bei dem Mangel sicherer objektiver Masse weder berechtigt noch möglich.

Ziehen wir den Schluß aus allen angeführten Beobachtungen, die wir an den beiden Mitteln zu machen Gelegenheit hatten, so ergibt sich für uns, daß wir in den beiden Schlafmitteln Veronal und Proponal für unsere Therapie zwei Präparate gewonnen haben, welche den bisher bekannten Hypnoticis in Promptheit und Dauer der Wirkung als vollauf ebenbürtig zur Seite gestellt werden können und dieselben dadurch übertreffen, daß sie bei schweren Fällen in hohen Dosen genommen, die bei den übrigen Schlafmitteln auftretenden schädlichen Nebenwirkungen fast ganz vermissen lassen.

Zum Schlusse möchte ich nicht verfehlen, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. von Mering meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die Anregung zu diesem Thema, für die Überlassung der Krankengeschichten und für das rege Interesse, welches er für meine Versuche und für die Anfertigung der Arbeit hatte. Herrn Dr. E. Meyer bin ich ebenfalls für seine liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit zu großem Danke verpflichtet.

Literatur.

1. Berent, W. Über Veronal. Therapeutische Monatshefte 1903, Juni.
2. Fischer, E., und Mering, J. von. Über eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart 1903, Heft 3.
3. Fischer, W. Über die Wirkung des Veronal. Therapeutische Monatshefte 1903, August.
4. Jolly. Verhandlungen der Berliner medizinischen Gesellschaft, Berliner klinische Wochenschrift 1903, Nr. 21.
5. Lilienfeld, A. Veronal, ein neues Schlafmittel. Vortrag, gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 29. April 1903. Berliner klinische Wochenschrift 1903, Nr. 21.
6. Lotsch, F. Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel „Veronal". Fortschritte der Medizin 1903, Nr. 19.
7. Matthey, O. Mitteilungen über Veronal. Neurologisches Zentralblatt 1903, Nr. 19.
8. Mendel, K., und Kron, J. Über die Schlafwirkung des Veronal. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, Nr. 34.
9. Mörchen, F. Veronalvergiftung im Anschluß an Suizidversuch. Therapeutische Monatshefte 1906, April.
10. Oppenheim. Verhandlungen der Berliner medizinischen Gesellschaft. Berliner klinische Wochenschrift 1903, Nr. 21.
11. Raschkow, H. Veronal, ein neues Schlafmittel. Wiener klin. Rundschau 1903, Nr. 11.
12. Rosenfeld, M. Therapeutische Erfahrungen mit Veronal. Therapie der Gegenwart 1903, Heft 4.
13. Spielmeyer, W. Klinische Erfahrungen mit Veronal, Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie 1903, Nr. 163.

14. Trautmann, C. Der Einfluß des Veronal auf die Stickstoffausscheidung.
15. Verhoogen, R. Le Véronal. Journal Médical de Bruxelles 1903, 20. 43.
16. Weber, L. W. Über Versuche mit Veronal, einem neuen Schlafmittel. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, Nr. 40.
17. Wiener, L. Das Veronal, ein neues Hypnoticum. Wiener medizinische Presse 1903, Nr. 24.
18. Würth. Über Veronal und seine Wirkung bei Erregungszuständen Geisteskranker. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift 1903, Nr. 9.
19. Hampke. Über Veronalvergiftung. I.-D., Leipzig 1906.
20. Bresler. Proponal. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift 1906, Nr. 6.
21. Bumke, O. Über Neuronal und Proponal. Medizinische Klinik 1906, Nr. 27.
22. Ehrcke. Versuche mit neuen Schlafmitteln. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift 1906, Nr. 8.
23. Fischer, E., und Mering, J. von. Über Proponal, ein Homologes des Veronal. Medizinische Klinik 1905, Nr. 52.
24. Hoppe, J. Die Anwendung des Proponals bei der Behandlung von Epileptikern. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift, VIII. Jahrgang, Nr. 6.
25. Kalischer, S. Über das Schlafmittel Proponal. Neurologisches Zentralblatt 1906, Nr. 5.
26. Lilienfeld, A. Über das neue Schlafmittel Proponal. Berliner klinische Wochenschrift 1906, Nr. 10.
27. Mörchen, F. Bericht über Versuche mit Proponal. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, Nr. 16.
28. Roemheld, L. Über Proponal, ein Homologes des Veronal. Therapie der Gegenwart. VIII. Heft, 4. April 1906.
29. Stein, J. Das Proponal, ein neues Schlafmittel. Prager medizinische Wochenschrift. XXXI. Nr. 10, 1906.

Lebenslauf.

Horst Straßner, Sohn des Medizinalrats und Kgl. Kreisarztes Dr. Straßner zu Magdeburg, wurde am 30. September 1882 in Ruhland geboren, besuchte die Domgymnasien zu Halberstadt und Magdeburg und bestand Ostern 1901 in letzterem das Abiturientenexamen. Danach studierte er 3 Semester in Tübingen, 1 Semester in Rostock und bestand daselbst Ostern 1903 das Physicum. Nach einem Semester, welches er in Halle zubrachte, ging er wieder nach Rostock, wo er im Januar 1906 das Staatsexamen vollendete. Darauf beschäftigte er sich als Medizinalpraktikant 4 Monate in der Medizinischen Universitätsklinik zu Halle (Geheimer Medizinalrat Professor Dr. von Mering), dann 6 Monat mit Bakteriologie im Hygienischen Universitätsinstitut zu Halle (Geheimer Medizinalrat Professor Dr. Fraenkel) und 2 Monate mit Psychiatrie in der Landes-Heil- und Pflegeanstalt Uchtspringe (Professor Dr. Alt). Dortselbst war er noch einen Monat als Volontärassistent tätig. Seit März 1907 befindet er sich als Volontärassistent an der Pathologisch-anatomischen Abteilung der Krankenanstalt Magdeburg-Sudenburg (Professor Dr. Ricker).